

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Nikolina Matić**

**Praćenje remisije kronične mijeloične  
leukemije nakon prekida terapije**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Ane Boban, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## Popis kratica

---

ABL – kinaza na kromosomu 9

BCR – ABL – fuzijski gen tipičan za kroničnu mijeloičnu leukemiju

BCR – gen s uskog dijela kromosoma (engl. *breakpoint cluster region*)

CCA - klonalne kromosomske abnormalnosti

IM – imatinib mesilat

KML – kronična mijeloična leukemija

Ph-kromosom - philadelphia kromosom

RNK – ribonuklearna kiselina

RT-PCR – lančana reakcija polimerazom – umnažanje u stvarom vremenu (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

TKI – inhibitori tirozin kinaze

# Sadržaj

---

1. Uvod .....	1
1.1. Zloćudni tumori krvotvornoga sustava .....	2
1.1.1. Mijeloproliferativne bolesti .....	3
1.2. Kronična mijeloična leukemija .....	4
2. Materijali i metode .....	11
2.1. Pretraživanje literature .....	11
3. Rezultati .....	15
4. Rasprava .....	18
4.1. Trajanje remisije u bolesnika s KML nakon prekida terapije TKI .....	18
4.2. Zadaće medicinske sestre u skrbi za oboljele od KML-a .....	19
5. Zaključci .....	27
6. Literatura .....	28

# Sažetak

---

## **Praćenje remisije kronične mijeloične leukemije nakon prekida terapije**

*Nikolina Matić*

Kronična mijeloična leukemija (KML) specifična je zloćudna bolest s obzirom da je liječenje moguće provoditi peroralnim uzimanjem lijekova. Liječenje KML-a se bazira na dugogodišnjoj terapiji inhibitorima tirozin kinaze (TKI). Redovitom i pravilnom upotrebom ovog lijeka veliki broj bolesnika postiže remisiju bolesti, pri čemu je u uspjehu liječenja iznimno važan čimbenik suradljivost bolesnika u odnosu na redovitu primjenu lijeka i medicinske kontrole. Rutinska praksa podrazumijeva korištenje TKI i nakon što bolesnik postigne potpunu remisiju bolesti, no recentna znanstvena istraživanja navode uspjeh u održavanju zdravstvenog stanja i kontroli bolesti i nakon što se prekine terapija s TKI. Svrha ovoga rada je sustavnim pregledom literature prikupiti relevantne znanstvene činjenice o uspješnosti održavanja remisije KML nakon prekida terapije TKI.

Ključne riječi: kronična mijeloična leukemija, inhibitori tirozin kinaze, prekid

# Summary

---

## **Follow up of chronic myeloid leukemia remission after therapy discontinuation**

*Nikolina Matić*

Chronic myeloid leukaemia (CML) is a specific malignant disease as it can be managed by oral treatment. The patients with CML are treated by a long term tyrosine-kinase inhibitors (TKI). The remission of the disease can be achieved in majority of patients, and the treatment results depend largely on patient's compliance and regular taking of TKI. Current routine practise in the management of CML includes continuation of TKI therapy even after patient achieves deep remission. However, recent studies suggested that the disease can remain in remission even after the TKI discontinuation. The aim of this thesis is to assess of relevant scientific evidence on CML remission stability after TKI therapy cessation.

Key words: chronic myeloid leukaemia, tyrosine-kinase inhibitors, discontinuation

# 1. Uvod

---

Maligne bolesti predstavljaju značajan javnozdravstveni problem kako u Hrvatskoj tako i u ostatku razvijenoga svijeta. Drugi su vodeći uzrok smrtnosti, odmah nakon kardiovaskularnih bolesti. Za bolesnike su posebno zastrašujuće, zahvaćaju sve dobne skupine a liječenje je mukotrpno, iscrpljujuće i često bez adekvatnih rezultata. Ukupan broj novo dijagnosticiranih bolesnika s rakom u 2014. godini bio je 21 434 i to 11 389 muškaraca i 10 045 žena. U Hrvatskoj je 2014. godine od raka umrlo 13 939 osoba, 7 911 muškaraca i 6 028 žena (HZJZ 2014).

S obzirom na raspodjelu novooboljelih od raka prema sijelima, leukemije i limfomi iznose 5% svih malignih tumora kod oba spola (HZJZ 2014). Leukemije pripadaju malignim bolestima krvotvornoga sustava. Liječenje ovih bolesti izrazito je skupo jer zahtijeva primjenu visokih doza citostatske terapije, dugotrajan boravak u bolnici uz brojne komplikacije liječenja, a često i transplantaciju krvotvornih matičnih stanica. U procesu liječenja su tako osim bolesnika, koji trpe iscrpljujuće i bolne dijagnostičke i terapijske procedure, uključeni i njihovi bližnji. Neizostavan je novi stil življenja, često zbog imuno deficijentnosti, dugotrajni boravak u izolaciji, učestale kontrole, brojne infekcije, opće loše stanje, uzimanje mnogobrojne terapije. Prognoza malignih bolesti krvi često nije zadovoljavajuća.

Zbog svega navedenoga neprekidno se traže nova rješenja u tretiranju bolesti krvotvornoga sustava. Osobito veliki napredak ostvaruje transplantacijska medicina te otkriće „pametnih“ lijekova“. Budući da novije procedure skrbi za hematološke bolesnike zahtijevaju od svih članova tima apsolutnu uključenost, neizostavno je da medicinske sestre, osim temeljnih intervencija, preuzmu aktivnu ulogu u području edukacije bolesnika, osmišljavanju modela olakšavanja liječenja te provode istraživanja iz područja zdravstvene njege.

## **1.1. Zloćudni tumori krvotvornoga sustava**

Podjela zloćudnih tumora krvotvornog sustava predložena je od Svjetske zdravstvene organizacije i pretpostavlja postojanje zloćudnih tumora porijekla (Labar 2011):

- mijeloidne loze,
- limfoidne loze,
- limfoproliferativnih bolesti nakon presađivanja tkiva i organa,
- mastocita,
- histiocita i dendritičnih stanica.

Podjela mijeloidnih zloćudnih tumora temelji se na zahvaćenosti pojedinih mijeloidnih loza i stupnju diferencijacije zloćudnih tumorskih stanica, te veličini tumorske mase (broj tumorskih stanica, blasta). Uz navedene kriterije nova podjela SZO prepoznaje važne prognostičke pokazatelje. To su postojanje genskih promjena određeno citogenetičkim i molekularnim pretragama, način prethodnog liječenja i razvoj bolesti iz mijelodisplazije. Podjela nastoji povezati genske promjene i kliničku sliku s morfologijom, citokemijom i imunofenotipizacijom. Podjela predlaže četiri skupine mijeloidnih zloćudnih tumora (HZJZ 2014):

1. Mijeloproliferativne bolesti
2. Mijeloproliferativne bolesti sa znakovima mijelodisplazije
3. Sindrom mijelodisplazije
4. Akutne mijeloične leukemije



### **1.1.1. Mijeloproliferativne bolesti**

Mijeloproliferativne bolesti klonalne su bolesti matičnih krvotvornih stanica koje karakterizira pojačana hematopoeza te stoga i povećan broj krvnih stanica u periferiji, bilo jedne ili više mijeloidnih loza uz hepatosplenomegaliju (Radić Antolić 2009). Mijeloproliferativne bolesti su:

1. Kronična mijeloična leukemija
2. Kronična granulocitna leukemija
3. Kronična eozinofilna leukemija
4. Kronična idiopatska mijelofibroza
5. Policitemija rubra vera
6. Esencijalna trombocitemija
7. Mijeloproliferativna bolest /neklasificirana

Kronične mijeloproliferativne bolesti klonalni su poremećaji koje karakterizira nakupljanje velikog broja eritrocita, granulocita i trombocita u koštanoj srži te perifernoj krvi. Bolesti ove skupine pokazuju slična obilježja te je u početnoj fazi teško razlučiti koji oblik mijeloproliferativne bolesti je nastupio.

U početku kronične mijeloproliferativne bolesti imaju stabilnu kroničnu fazu no u kasnijem tijeku može se razviti supklon s kliničkim obilježjima akutne leukemije ili se razvije hipoplazija koštane srži (Labar 2007).

## 1.2. Kronična mijeloična leukemija

Kronična mijeloična leukemija (KML) kronična je mijeloproliferativna bolest koju karakterizira zloćudna klonalna preobrazba na razini pluripotentne krvotvorne matične stanice. Glavno je obilježje bolesti izrazito nakupljanje nezrelih i zrelih stanica granulocitne loze u koštanoj srži, perifernoj krvi, te u jetri i slezeni. Klinički se najprije razvija kao kronična faza koja prosječno za 3 do 4 godine prelazi u akutnu leukemiju.

KML se najčešće pojavljuje u srednjoj i starijoj dobi. Čini oko 20% svih oblika leukemije te se javlja s incidencijom 1:100 000 (Planinc Peraica 2012). Kao i u većine drugih malignih bolesti uzrok nije poznat. Jedina čvrsta povezanost je izlaganje zračenju. Za KML je specifična citogenetska promjena filadelfijskog kromosoma (engl. *Philadelphia chromosome*, *Ph chromosome*), rezultat translokacije t(9;22) najvjerojatnije u jednoj hematopoetskoj matičnoj stanici. Taj tip preraspodjele gena s uskog dijela kromosoma (engl. *breakpoint cluster region*, BCR) na kromosomu 22 na područje kinaze ABL na kromosomu 9, rezultira stvaranjem fuzijskog gena BCR-ABL. Proizvod fuzijskog gena je protein BCR-ABL, čija prejak tirozin-kinazna aktivnost stimulira povećano stvaranje stanica (DiMatteo 2002).

Simptomi ove bolesti u početku se prikazuju kao umor, osjećaj malaksalosti, pojačano znojenje, gubitak tjelesne težine i porast tjelesne temperature. Vrlo često se dijagnosticira slučajno nalazom leukocitoze ili splenomegalije. U nalazima krvne slike dominira granulocitopoeza.

Citološka punkcija i biopsija koštane srži s konvencionalnom citogenetikom (kariotip) i FISH (fluorescence in situ hybridization) nužni su za dijagnozu KML-a i detekciju Ph-kromosoma, a lančanom reakcijom polimerazom (PCR) detektira se protein BCR-ABL. Protein se može detektirati iz periferne krvi kvalitativnim PCR-om kojim se radi probir i određuje podtip proteina BCR-ABL, dok se kvantitativnim PCR-om na BCR-ABL/ABL mjeri vrijednost izražena prema internacionalnom zbroju. Molekularne tehnike (PCR, RT-PCR) danas su standardni dijagnostički postupak i u praćenju terapijskog odgovora.

U većine bolesnika KML na kraju prelazi u blastičnu fazu, odnosno u akutnu leukemiju, bilo naglo kao blastična kriza, bilo postupnim pogoršanjem nalaza i slabijim reagiranjem na terapiju. Pri transformaciji dolazi do pojačanog osjećaja umora, gubitka težine, povišene temperature i organomegalije.

Kroz povijest je bilo nekoliko revolucionarnih pomaka u terapiji KML. Jedan od najčešće upotrebljivanih lijekova 50-ih godina prošloga stoljeća bio je busulfan, no nakratko je zamijenjen hidroksikarbamidom. Za interferon-alfa, koji je uveden u terapiju 80-tih godina, dokazano je da dovodi do negativnog nalaza Ph-kromosoma u koštanoj srži. Između 1980. i 2000. presađivanje koštane srži bila je prva terapijska opcija kod mladih bolesnika s HLA-podudarnim darivateljima (DiMatteo 2002).

Najvažnije otkriće u liječenju bio je inhibitor tirozin-kinaze ABL, imatinib mesilat (IM). IM je 2-fenilaminopirimidinski spoj, mala molekula koja uspješno blokira kinaznu aktivnost proteina BCR-ABL. IM zauzima mjesto vezanja ATP u proteinu BCR-ABL, uzrokujući zatvorenu konfiguraciju i inhibiciju enzimske aktivnosti proteina (DiMatteo 2002). IM je ušao u kliničku upotrebu nakon što je potvrđen u trećoj fazi velike randomizirane kliničke studije koja je bila uključila 1106 oboljelih od KML-a (O'Brien 2003). Bolesnici ispitivane grupe su dobivali 400 mg imatiniba dnevno, dok su oboljeli u kontrolnoj grupi liječeni dotadašnjom terapijom interferonom –  $\alpha$ . Kompletni citogenetski odgovor postignut je u 76,2% u ispitivane skupine, a kod kontrolne u 15,5% bolesnika. Nakon godinu dana, relaps bolesti imalo je 4% ispitanika liječenih imatinibom za razliku od 20,1% ispitanika koji su liječeni interferonom.

Dugotrajno praćenje istih bolesnika potvrdilo je osmogodišnje preživljenje kod 85% pacijenata liječenih imatinibom (Deininger 2009) te se pokazalo da ukoliko remisija nastupi unutar godine dana kod tih je bolesnika mala vjerojatnost smrti od leukemije. U početnoj fazi studije nije utvrđena toksičnosti na standardnu dozu. Europska studija LeukemiaNet randomizirala je bolesnike sa KML koji su liječeni s 400 mg ili 800 mg dnevno imatiniba i nije pronašla značajne razlike u postizanju molekularne remisije (33 vs 40%) ili citogenetske remisije (58% u odnosu na 64%) u 12 mjeseci. Stoga se IM uzima oralno s početnom dozom od 400 mg na dan i zlatni je standard za prvu terapiju kod bolesnika s tek dijagnosticiranom KML, zbog ograničene toksičnosti i visoke stope povoljnog terapijskog odgovora.

Učestalost potpunog citogenetičkog odgovora (engl. *complete cytogenetic response*, CCyR) vrlo je visoka kod bolesnika koji su uzimali IM, što se vidi iz činjenice da u praćenim uzorcima nije nađena pozitivna Ph metafaza. Bolesnici koji su odgovorili na terapiju mogu ostati pozitivni i stabilni ili negativni za prijelaz BCR-ABL tijekom kontrola i praćenja. Nakon uvođenja IM u liječenje KML-a, stopa smrtnosti bolesnika poslije prve godine nakon dijagnoze, pala je na oko 2%, a u razdoblju od 8 godina nakon dijagnoze, preživljenje je više od 80% (Noens 2009).

Za bolesnike koji ne reagiraju na lijek ili su izgubili odgovor na terapiju, praćenje omjera BCR-ABL/ABL od velike je važnosti, kako bi se mogla revidirati strategija terapije. Velik dio tih bolesnika razvija otpornost na lijek, što je uzrokovano mutacijama na području kinaze ABL (DiMatteo 2002) ili pokazuju nedefinirane individualne farmakokinetičke varijacije. Moguće liječenje takvih bolesnika jest povećanje doze IM (600 ili 800 mg na dan), korištenje inhibitora tirozin-kinaze druge generacije (nilotinib, dasatinib) ili presađivanje koštane srži (DiMatteo 2002).

U više od dvije trećine bolesnika terapijom se postiže dobra kontrola broja leukocita i drugih abnormalnosti i dobra kvaliteta života u kroničnoj fazi bolesti (Planinc Peraica 2012). Nakon razvoja blastične faze preživljenje je tek nekoliko mjeseci, a bolesnici umiru uslijed infekcije ili krvarenja zbog neutropenije i trombocitopenije koja prati transformaciju iz kronične u akutnu fazu.

U prvoj liniji terapije KML-a terapija izbora jedan je od tri inhibitora tirozin kinaze (TKI), imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel) ili nilotinib (Tasigna). Inhibitori druge generacije, dasatinib i nilotinib, pokazuju bolji antileukemijski učinak u usporedbi s imatinibom, međutim praksa liječenja imatinibom je najdulja, pa se kriteriji uspješnosti liječenja temelje na procjeni terapijskog odgovora primjene imatiniba u kroničnoj fazi. Neke značajke TKI prikazane su u tablici 1.

Tablica 1. Najučestaliji TKI u liječenju KML-a

imatinib	nilotinib	dasatinib
<p>- inhibitor BCR-ABL tirozin kinaze, agens prvog reda u liječenju KML i lokalno naprednih i metastatskih gastrointestinalnih tumora. Nije potrebno dodatno prilagođavati dozu u bolesniku s oštećenjem bubrega. Imatinib se također može koristiti čak i u bolesnika s ozbiljno pogoršanom funkcijom jetre. Imatinib se općenito dobro podnosi. Osim blage do umjerene hematološke toksičnosti, nehematološke nuspojave uključuju zadržavanje tekućine, edem, mučninu, povraćanje, proljev, umor i neke poremećaje kože.</p>	<p>- drugi generacijski inhibitor tirozin kinaze s strukturnom sličnošću imatinibu. Nilotinib je 20-50 puta snažniji od imatiniba u inhibiciji BCR-ABL, što može potaknuti njegovu upotrebu kod pacijenata koji su otporni na imatinib. Nilotinib se općenito dobro podnosi. Najčešća laboratorijska abnormalnost je trombocitopenija. Pleuralni i perikardijski izljevi te plućni edem su rijetki.</p>	<p>- derivat tiazol karboksimida, strukturno je povezan s imatinibom. Ciljanje BCR-ABL kinaze otporne na imatinib. Iako je dasatinib odobren za ove indikacije u dozi od 70 mg, traži se optimalan režim. Glavni štetni učinci dasatiniba uključuju hematološku toksičnost razreda, abnormalnosti jetre, proljev, glavobolju, periferni edem i hipokalcemiju. Dobro se apsorbira u GI traktu.</p>

Ne treba zanemariti ni nuspojave koje se javljaju na TKI. Smatra se da su rezultat inhibicije BCR-ABL (Deininger 2009) i klinički se najčešće javljaju kao mijelosupresija, glavobolje, mijalgije i altralgije, hipofosfatemija i retencija tekućine.

Imatinib ima manje učestale nuspojave u usporedbi s TKI druge generacije. Upotreba nilotiniba povezuje se s metaboličkom i kardiovaskularnom toksičnošću (Giles 2013). Kardiovaskularni događaji, uključujući ishemijsku srčanu bolest, zabilježeni su u 7,5%, 13% i 2,1% bolesnika na nilotinib 300mg, nilotinib 400mg i imatinib skupine. Nilotinib je povezan s poremećajem u EKG-u.

EKG se preporučuje za sve bolesnike koji započinju terapiju nilotinibom. Rutinsko praćenje šećera u krvi i kolesterola u krvi također se preporučuje kod pacijenata na nilotinibu (Moslehi 2015). Imatinib ima najbolji srčani sigurnosni profil svih TKI-ova, s 10-godišnjim praćenjem pokazuje nisku vjerojatnost (0,3-3%) kardiovaskularnih nuspojava (Kalmanti 2015).

Nilotinib ima općenito učestalije nuspojave i kada je riječ o hepatotoksičnosti te plućnoj hipertenziji dok dasatinib najblaže djeluje na jetru te se preporučuje bolesnicima s oštećenom jetrom (Patel 2017). Općenito, za smanjenje rizika hepatotoksičnosti koju imaju TKI poželjno je da bolesnik izbjegava alkohol te druge lijekove koji se metaboliziraju kroz jetru.

Manja krvarenja mogu se očekivati kao nuspojava djelovanja svih TKI. Međutim, rizik od teških gastrointestinalnih ili intrakranijalnih krvarenja smatra se najvećim pri liječenju dasatinibom. Dasatinib uzrokuje disfunkciju trombocita, stoga bolesnici trebaju biti pažljivije praćeni, osobito ukoliko imaju u terapiji antikoagulanse (Patel 2017). Terapija dasatinibom češće od ostalih TKI dovodi do plućne toksičnosti, pleuralnih izljeva i povišenog plućnog tlaka. Zastoj tekućine i periferni edemi česti su u pacijenata na imatinibu te je učestala primjena diuretika i ograničenje soli u prehrani.

Visoke cijene TKI potrebnih za liječenje KMLa rastući su problem u svijetu. Studije pokazuju da je upravo taj čimbenik jedan od vodećih negativnih utjecaja u održavanju dobre suradljivosti pacijenata. Imatinib je prvi TKI za kojeg je odobren generički ekvivalent. Od 2016. po isteku patenta za Glivec tvrtke Novartis na tržište dolazi njegov generik koji je 70 do 80% jeftiniji od prvotnog lijeka.

Praćenje pacijentovih očekivanja u vezi sa TKI presudno je u daljnjem tijeku liječenja. Terapija je dugotrajna, doživotna i upravo ta spoznaja može imati negativan utjecaj na bolesnikovo ustrajanje u terapiji te samim time kompromitirati učinak TKI. Prepoznavanje posustajanja u terapiji i pravodobno reagiranje liječnika i medicinskih sestara uvelike može pomoći bolesniku u održavanju ustrajnosti u terapiji. Kriteriji uspješnosti liječenja temelje se na procjeni terapijskog odgovora primjene TKI u KML-a. Definicija odgovora na liječenje prikazana je u tablici 2.

Tablica 2. Definicija odgovora na liječenje

Vrijeme proteklo od početka terapije	Optimalan odgovor	Suboptimalan odgovor	Neuspjeh
3 mjeseca	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ i/ili Ph + $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ , i/ili Ph+ 36-95%	Ph+ $> 95\%$
6 mjeseci	BCR-ABL1 $< 1\%$  i/ili Ph + 0	BCR-ABL1 1-10%, i/ili Ph + 1-35%	BCR-ABL1 $> 10\%$ , i/ili Ph + $> 35\%$
12 mjeseci	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	BCR-ABL1 0.1-1 %	BCR-ABL1 $> 1\%$ , i/ili Ph + $> 0$
nakon godinu dana	BCR-ABL1 $\leq 0.1\%$	CCA/Ph- (-7, or 7q)	gubitak CCyR potvrđen gubitak MMR * mutacije CCA / Ph +

Ukratko, inhibitori tirozin kinaze čine temeljnu perspektivu modernog liječenja KML (NCCN 2015), a više od 85% pacijenata postiže potpuni citogenetički odgovor te 40% kompletnu molekularnu remisiju (Gambacorti-Passerini 2011). Međutim, osim što je liječenje imatinibom, kao i novijim generacijama TKI, iznimno skupo, ujedno može imati i toksični učinak, a značajno je da opada kvaliteta života pacijenata s uzimanjem terapije te se smanjuje i njihova suradljivost. Stoga se u zadnje vrijeme intenzivno istražuje sigurnost prekida terapije inhibitorima tirozine kinaze nakon postizanja remisije, kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata, poboljšala njihova suradljivost te rasteretio zdravstveni sustav značajne potrošnje.

Bolesnici oboljeli od KML koji su ustrajnošću u terapiji postigli duboku molekularnu remisiju u trajanju od najmanje dvije godine mogli bi biti u poziciji da prekinu terapiju TKI. U istraživanjima prekida terapije ključno je utvrditi prediktivne čimbenike prekida terapije, prognozu bolesti i čimbenike rizika za relaps.

Stoga je cilj ovoga rada pretražiti recentnu literaturu koja sadrži rezultate znanstvenih studija o sigurnosti prekida terapije inhibitorima tirozine kinaze nakon postizanja remisije kod KML, a s obzirom na navedene probleme.



## 2. Materijali i metode

### 2.1. Pretraživanje literature

Premda je noviji trend u modernom kliničkom pristupu KML-u prekid terapije TKI nakon postizanja remisije, još uvijek su mnoge smjernice zadržale preporuku kontinuiranog liječenja i nakon remisije. Ujedno, ne postoji jasan konsenzus pa su i različiti pristupi u liječenju, a bolesnici dijele zabrinutost nakon što im se prekine liječenje, strahujući od relapsa.

Stoga je svrha pregleda literature jasniji uvid u rezultate prakse utemeljene na znanstvenim dokazima te uvid u moguće komplikacije koje ima prekid terapije.

Objektivna selekcija originalnih članaka, sustavnih preglednih radova i meta analiza iznimno je bitna za analizu te podrazumijeva postojanje kriterija za uključivanje i isključivanje. U ovom slučaju uključuju se studije temeljene na randomiziranom kontroliranom pokusu te kohortne studije koje su analizirale prekid terapije inhibitorima tiro sine kinaze nakon postizanja duboke molekularne remisije te sustavni pregledni radovi i meta analize. Iz pretrage literature bit će isključeni članci stariji od 7 godina, objavljeni samo sažeci te ukoliko imaju uzorak manji od 15 ispitanika ili rad ne podrazumijeva istraživanje na odraslim ljudima.

Populacija od interesa za pregled literature su odrasli hematološki bolesnici koji su liječeni zbog KML inhibitorima tiro sine kinaze i to imatinibom, nilotinibom ili dasatinibom, a kod kojih je terapija prekinuta nakon postizanja duboke molekularne remisije, a što je ujedno i intervencija ispitivane skupine.

Temeljno pitanje koje smo postavili pri pretraživanju literature: održava li se remisija kod pacijenata liječenih od KML koji su postigli duboku molekularnu remisiju uz TKI i nakon što im se prekine primjena TKI?

Nakon postavljenog pitanja bilo je potrebno elektronskom pretragom identificirati sve relevantne baze podataka kao što su:

- PubMed
- ScienceDirect
- Web of Science
- Google Scholar

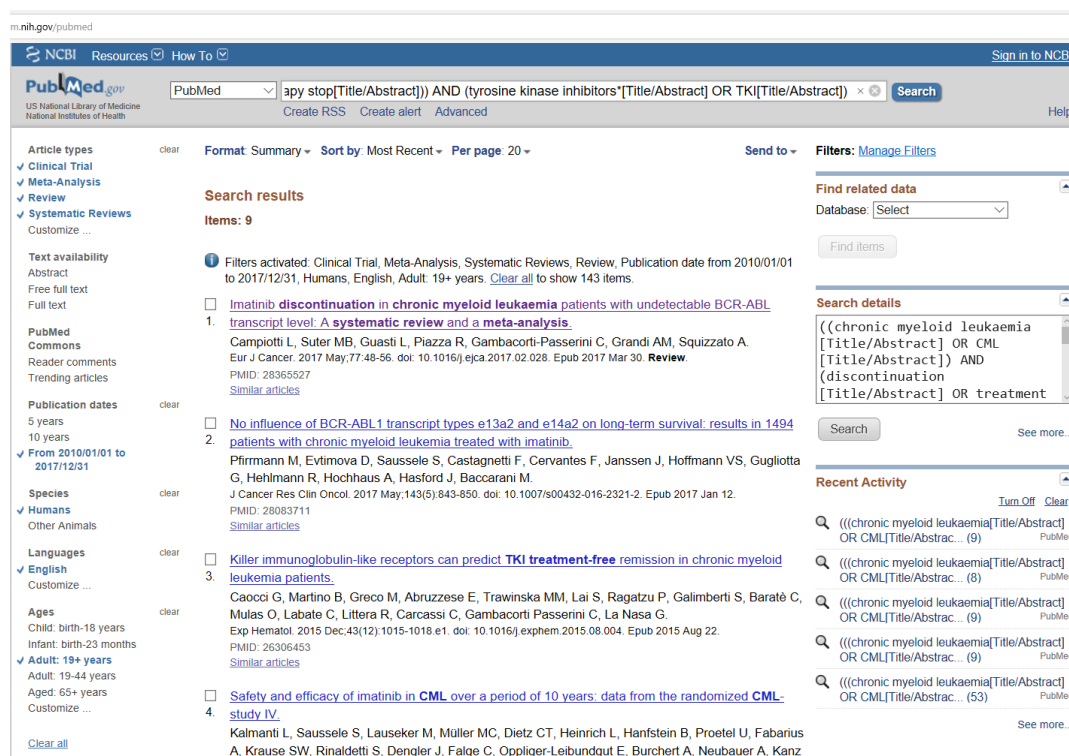
Pretraživani su relevantni radovi bilo da su objavljeni ili u procesu objave na engleskom jeziku. Baze podataka pretraživane su korištenjem logičkih operatora i ključnih riječi u naslovu ili sažetku „chronic myeloid leukemia“ OR „CML“ AND „tyrosine kinase inhibitor\*“ OR „TKI\*“ AND „treatment free“ OR „discontinuation“ OR „cessation“.

The screenshot displays the PubMed Advanced Search Builder interface. At the top, there's a navigation bar with links to NCBI, Resources, How To, and a sign-in option. Below this, the 'PubMed Advanced Search Builder' title is visible. The main search area contains a complex query: `((chronic myeloid leukaemia[Title/Abstract] OR CML[Title/Abstract])) AND (discontinuation[Title/Abstract] OR treatment free[Title/Abstract] OR cesation[Title/Abstract] OR therapy stop[Title/Abstract])) AND (tyrosine kinase inhibitors*[Title/Abstract] OR TKI[Title/Abstract])`. Below the query, there's a 'Builder' section with four rows of search terms: 'chronic myeloid leukaemia OR CML', 'discontinuation OR treatment free OR cesation OR therapy stop', 'tyrosine kinase inhibitors\* OR TKI', and an empty row. Each row has a 'Show index list' link. At the bottom, there's a 'History' table with columns for Search ID, Add to builder, Query, Items found, and Time.

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#34	<a href="#">Add</a>	Search (((tyrosine kinase inhibitors[Title] OR TKI*[Title])) AND (discontinuation[Title] OR treatment free[Title] OR cesation[Title])) AND (chronic myeloid leukaemia[Title] OR CML[Title]))	5	09:27:17
#33	<a href="#">Add</a>	Search (((tyrosine kinase inhibitors[Title] OR TKI*[Title])) AND (discontinuation[Title] OR cesation[Title])) AND (chronic myeloid leukaemia[Title] OR CML[Title]))	5	09:25:18
#32	<a href="#">Add</a>	Search (((((tyrosine kinase inhibitors[Title/Abstract] AND discontinuation[Title/Abstract])) AND chronic myeloid leukaemia) OR CML)	15370	09:22:52
#31	<a href="#">Add</a>	Search (((((tyrosine kinase inhibitors[Title/Abstract] AND discontinuation[Title/Abstract])) AND chronic myeloid leukaemia) AND CML	82	09:22:05
#15	<a href="#">Add</a>	Search (tyrosine kinase inhibitors[Title/Abstract] AND discontinuation[Title/Abstract]	213	09:21:21
#30	<a href="#">Add</a>	Search ("chronic myeloid leukaemia"[All Fields] AND "tyrosine kinase"[All Fields]) AND inhibitor[All Fields] AND discontinuation[All Fields]	8	09:19:55

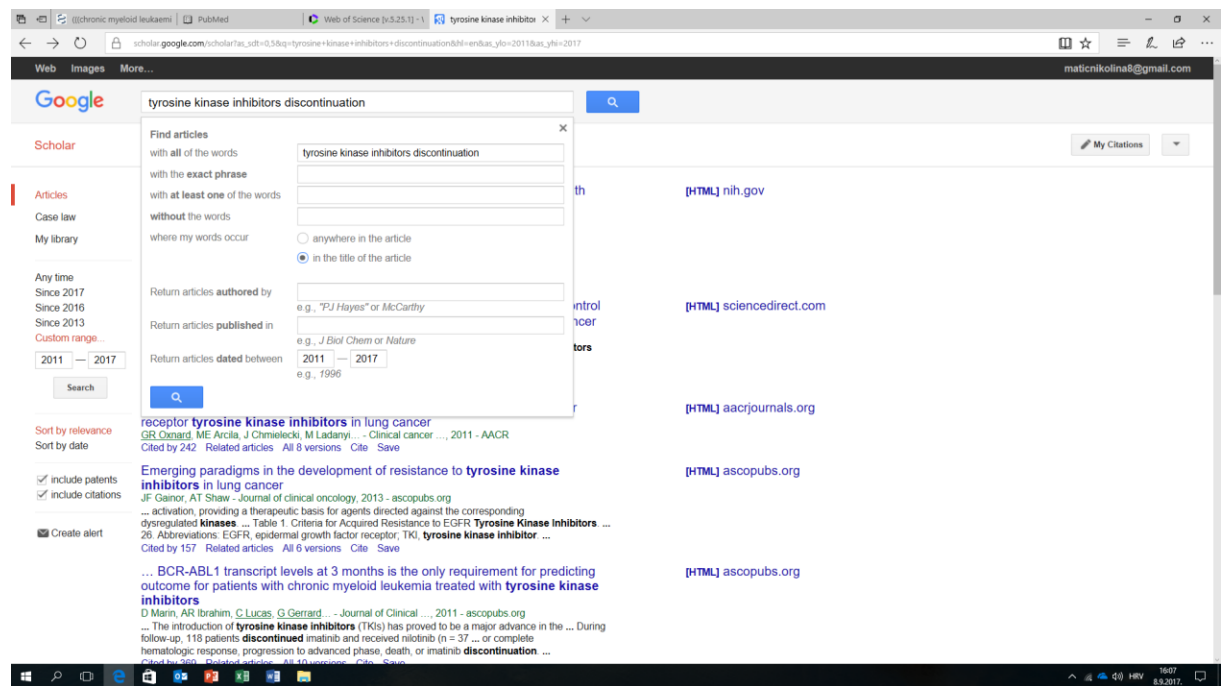
Slika 1. Pretraživanje radova korištenjem logičkih operatora

Temeljem čitanja sažetaka izabranih radova procijenjena je prikladnost studije temeljem ranije navedenih kriterija. Ukoliko iz naslova ili sažetka nije bilo jasno udovoljava li članak kriterijima pročitan je cijeli tekst. Nakon što su bili odabrani radovi koji su zadovoljavali kriterije pretražile su se i njihove reference. Temeljem svega rezultati pojedinih istraživanja navedeni su u ovom diplomskom radu kao novije činjenice koje odgovaraju na postavljeno pitanje o koristi prekida terapije TKI kod bolesnika u remisiji od KML-a.

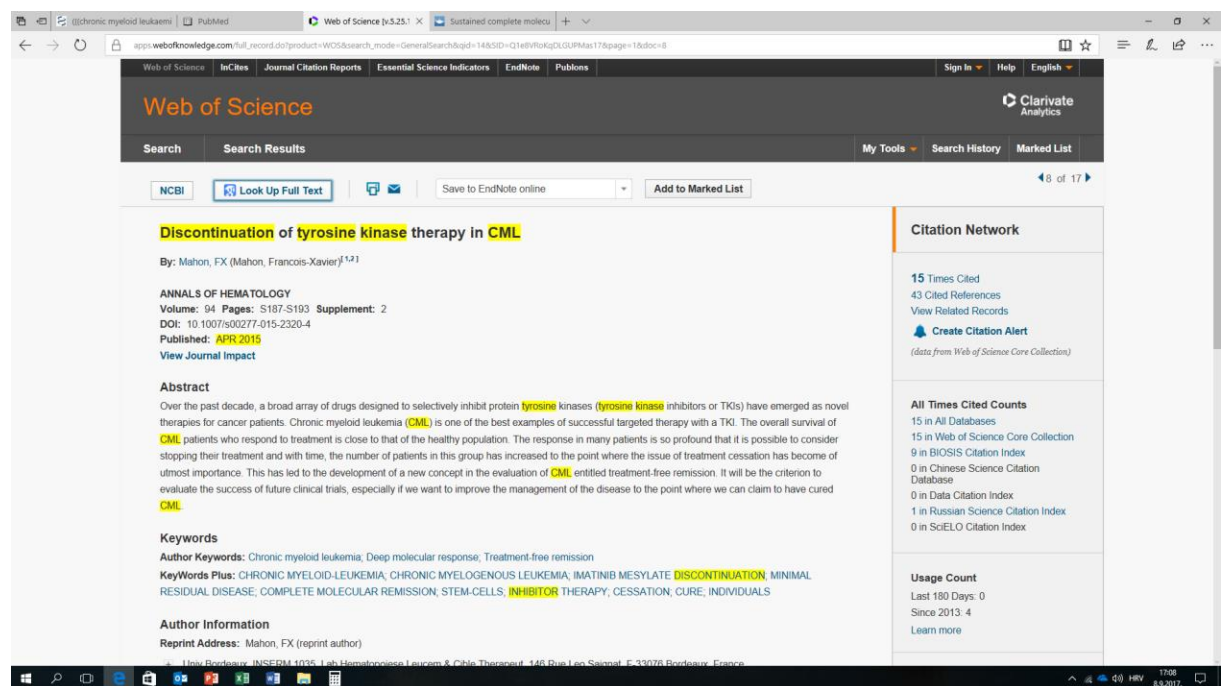


Slika 2. Rezultati pretraživanja PubMed-a

Pretraživanje drugih baza (slika 1 i slika 2) dalo je više rezultata, međutim nisu mogli biti filtrirani po tipu rada te se nakon čitanja sažetaka odvajalo one koji odgovaraju ranije opisanim uvjetima. Manji broj radova bio je dostupan u punom besplatnom obliku, što je bilo ograničenje.



Slika 3. Primjer pretraživanja baze Scholar



Slika 4. Pretraživanje baze WoS

### 3. Rezultati

Pretraživanje vodeće bibliografske baze u području medicinskih informacija PubMed-a te drugih baza prema ranije prikazanoj metodologiji te uz postavljanje uvjeta da se prikažu samo rezultati kliničkih studija ili metaanalize te sustavni pregledni radovi izdvojilo se 9 relevantnih radova kao važnih na koje se referira i većina ostalih radova. Glavni razlozi isključivanja određenih članaka bili su pregledi već spomenutih studija ili su bili nedostupni ili nisu analizirali prekid terapije TKI kod KML.

Kako bi se dokazala učinkovitost ili neučinkovitost prekida terapije TKI kod bolesnika u remisiji od KML-a provedena je jedna od prvih studija Stop Imatinib Trial (Mahom 2010). Bili su uključeni bolesnici koji su liječeni imatinibom dulje od dvije godine, te koji nisu imali detektabilne razine ABL, odnosno su bili u kompletnoj molekularnoj remisiji. Cilj je bio procijeniti može li se imatinib prekinuti bez pojavljivanja molekularnog relapsa kod pacijenata u potpunoj molekularnoj remisiji. Medijan praćenja bio je 17 mjeseci (raspon 1-30), a 69 pacijenata imalo je najmanje 12 mjeseci praćenja (medijan 24 mjeseca, raspon 13-30). Relaps bolesti se javio u 42 (61%) od tih 69 pacijenata najčešće unutar šest mjeseci od prekida terapije. Relaps je bio učestaliji u žena (70% vs 46%). Ostali bolesnici su zadržali kompletnu molekularnu remisiju dulje od 12 mjeseci te je vjerojatnost procijenjena na 41% (95%CI 29-52). Svi bolesnici koji su ponovo započeli terapiju zbog relapsa bolesti, njih 42, povoljno su odgovorili na ponovno uvođenje imatiniba: 16 pacijenata (38%) su postigla smanjenje razine BCR-ABL, dok je kod 26 pacijenata (62%) postignuta ponovna molekularna remisija. Medijan vremena od tri mjeseca (raspon od 1 do 5 mjeseci) je bio potreban za ponovnu uspostavu remisije. Autori su zaključili da se imatinib može sigurno prekinuti u bolesnika s potpunom molekularnom remisijom u trajanju od najmanje dvije godine. U ovome su istraživanju bolesnici koji su imali molekularni relaps nakon prekida zadržali osjetljivost na lijek, što upućuje na činjenicu da prekid ne dovodi do otpornosti na imatinib i ne izaziva daljnje sigurnosne probleme. Također, zabilježeno je da se većina molekularnih relapsa (83%) javila unutar 3 mjeseca od prekida terapije.

Temeljem ovih rezultata su autori postavili tezu da relaps bolesti u većini slučajeva proizlazi iz preostalih leukemijskih stanica s brзом kinetičkom proliferacijom. Ažuriranje ove studije procijenilo je vjerojatnost relapsa na 10% za one bolesnike koji uspiju zadržati remisiju prvih šest mjeseci (Etienne G 2015).

Slična je studija učinjena nakon toga u Francuskoj nazvana “Stop Imatinib” (STIM2). Pri odabiru i praćenju ispitanika korišteni su isti kriteriji kao u STIM1 studiji. Ukupno je bilo 124 ispitanika te je medijan praćenja iznosio godinu dana. Nakon prekida terapije imatinibom razvio se relaps kod 48 bolesnika i to uglavnom unutar 6 mjeseci od prekida terapije, dok je 76 pacijenata ostalo u remisiji (Mahom 2013).

Prospektivna klinička studija naziva Twister (Ross 2013) uključivala je 40 odraslih bolesnika koji su nakon najmanje 2 godine stabilne molekularne remisije prekinuli terapiju imatinibom na kojoj su bili najmanje 36 mjeseci. Molekularno praćenje bolesnika odnosilo se na detekciju BCR-ABL glasnička-a RNK. Granica detekcije BCR-ABL u svakom uzorku bila je 4,5-log te su uzorci uzimani jednom mjesečno. Cilj je bio utvrditi udio pacijenata bez molekularnog relapsa tijekom dvije godine. Medijan praćenja iznosio je 42 mjeseca uz raspon od minimalno 15 mjeseci do najviše 72 mjeseca. Nakon 24 mjeseca procjena stabilne remisije bez liječenja iznosila je 47,1%. Većina recidiva i to njih 15 od 22 (68%) dogodila se u roku od 6 mjeseci (medijan 3 mjeseca) od prekida terapije. Preostalih 7 relapsa zabilježeno je između 6. i 27. tjedna (medijan 14,5 tjedana) nakon prekida imatiniba. Nakon 27. tjedna praćenja preostali su bolesnici zadržali stabilnu remisiju te je ona iznosila 42,7%.

Nacionalna anketa u Japanu istraživala je 50 pacijenata u remisiji koji su prekinuli imatinib na 6 mjeseci te je stopa remisije nakon prekida imatiniba procijenjena na 47% (Takahashi 2012).

Veliko multicentrično opservacijsko istraživanje (Rousselot 2014) na uzorku od 80 bolesnika u u molekularnom relapsu kod kojih je prekinuta terapija imatinibom imalo je za cilj istražiti gubitak dubinskog molekularnog odgovora kao kriterija za nastavak terapije. Kod pacijenata uključenih u studiju medijan od početka terapije imatinibom do prestanka bio je 79 mjeseci, a medijan trajanja kompletne molekularne remisije prije prestanka uzimanja imatiniba bio je 41 mjesec, medijan praćenja po prekidu terapije iznosio je 31 mjesec. Od ukupno 80 pacijenata njih 29 je izgubilo duboku molekularnu remisiju u rasponu od 2 do 17 mjeseci nakon prekida terapije. Kumulativna učestalost gubitka remisije procijenjena je na 35% u 12 mjeseci i 36% u 24 mjeseca. Remisija je održana kod 64% pacijenata unutar 12 i 24 mjeseca te 61% unutar 16 mjeseci. Zaključak je istraživanja da je pri prekidu terapije nužno pratiti duboki molekularni odgovor koji predstavlja praktičan i siguran kriterij za ponovno uključivanje terapije imatinibom ukoliko dođe do relapsa.

Značajan sistemski pregled literature s meta analizom objavljen je 2017. godine. (Campiotti et al. 2017). Svrha ovog pregleda literature bila je utvrditi incidenciju relapsa KML-a nakon prekida terapije te moguće čimbenike relapsa. Autori su kroz meta analizu obradili do tada prema njihovim kriterijima objavljenih 15 radova. Ukupno gledano, ovih 15 studija, od kojih su bile uključene i neke gore opisane (Stop Imatinib Trial, STIM2, Twister) je ukupno uključilo 509 ispitanika i svi su bili dobivali imatinib kao oblik liječenja KML-a. Prosjek relapsa KML-a nakon prekida terapije bio je 51%. Svi su bolesnici preživjeli dvogodišnje praćenje. Medijan njihove dobi bio je 53 godine, a medijan liječenja imatinibom prije prekidanja iznosio je 65 mjeseci. Medijan trajanja remisije prije prekida terapije bio je 37 mjeseci. Ovo je bila prva učinjena meta analiza koja procjenjuje sigurnost prekida liječenja KML-a imatinibom te sugerira da prekid terapije ne povećava progresiju bolesti i rizik od smrti.

Objavljeni su i rezultati jednog kliničkog pokusa sa ispitanicima koji su zbog prekida liječenja ušli u relaps te postigli remisiju nakon ponovnog uvođenja imatiniba, po drugi puta pristali na pokušaj ukidanja imatiniba. Uzorak je činilo 16 pacijenata od kojih je 25% ostalo u remisiji i nakon prosječno 32 mjeseca praćenja (Saußel 2016).

Francuska RE-STIM opservacijska multicentrična studija uključila je bolesnike u ponovni postupak prekida TKI terapije nakon prvog neuspjelog pokušaja zadržavanja remisije bez terapije. Medijan praćenja bio je 38 mjeseci te je uključeno 70 pacijenata. Njih 45 (64%) ušlo je u relaps prosječno 5,3 mjeseci nakon prekida terapije. Većina relapsa (54%) javila se unutar prve godine nakon prekida terapije. Svi su bolesnici ponovno započeli TKI terapiju. Medijan praćenja 25 (36%) pacijenata koji su se zadržali u remisiji bio je 34 mjeseca, a samo je jedan bolesnik umro od uzroka koji nije povezan s KML-om (Legros L 2017). Ova je studija prva koja pokazuje da je drugi pokušaj prekida TKI-a također siguran i da prvi neuspjeli pokušaj ne isključuje drugi uspješani.

## **4. Rasprava**

### **4.1. Trajanje remisije u bolesnika s KML nakon prekida terapije TKI**

Temeljem proučenih objavljenih radova može se sažeti da smo ukupno analizirali 480 bolesnika koji su bili minimalno dvije godine liječeni TKI terapijom u stabilnoj remisiji, te im je prekinuta terapija IM. Broj ispitanika u studijama kretao se između 16 i 124. Medijan praćenja bio je od najkraće 12 mjeseci do najviše 42 mjeseca. Postotak pacijenata koji su zadržali remisiju bio je od 25% do 61%. Ukoliko se izuzmu studije koje su pratile prekid terapije nakon prethodno neuspjelog pokušaja postotak remisije je od 40 do 61%

Većina studija je pokazala da približno 40% bolesnika u stabilnom dubokom molekularnom odgovoru ostaje u remisiji bez liječenja nakon zaustavljanja prvog tretmana. Ujedno, bolesnici nakon molekularnog recidiva ostaju osjetljivi na TKI i ponovno dobivaju molekularni odgovor.

Prekid TKI terapije zahtijeva duboku molekularnu remisiju u trajanju od najmanje dvije godine kod pacijenata s KML-om. Također, zahtjev je da prekid terapije bude unutar kliničkih studija koje striktno prate molekularni status bolesnika. Duboku molekularnu remisiju obrađene studije inače definiraju senzitivnošću manjom od 4,5 log ABL transkripcija. Molekularni se relaps definira ukoliko je povećana BCR-ABL kvantitativna PCR transkripcija u perifernoj krvi više od 1 log. Studije preporučuju određivanje kvantitativne PCR BCR-ABL transkripcije iz periferne krvi jednom mjesečno tijekom prve godine praćenja, te nadalje svaka dva mjeseca.



## **4. 2. Zadaće medicinske sestre u skrbi za oboljele od KML-a**

Multidisciplinarni pristup u skrbi za oboljele od KML-a prepoznaje i uključuje medicinsku sestru kao važnog partnera. Također, usvajanjem etičkog kodeksa i Zakona o sestrinstvu te uspostavom diplomskih studija sestrinstva ostvaruje se dobra perspektiva i novi smjer profesionalnog razvoja sestrinstva čiji profesionalci, bilo samostalno bilo u multidisciplinarnom timu, podižu ukupnu kvalitetu zdravstvene skrbi.

Upravo ta kvaliteta očituje se kroz sestrinsku ulogu u multidisciplinarnom timu u skrbi za oboljele od KML-a. Osim temeljnih sestrinskih intervencija prema planu zdravstvene njege koje sestra provodi samostalno i neovisno, kao što je zbrinjavanje osnovnih potreba funkcioniranja bolesnika, prevencija komplikacija, rješavanja neupućenosti i uspostave dobre suradljivosti sa bolesnikom i članovima obitelji, multidisciplinarni pristup podrazumijeva blisku suradnju i dostupnost ostalim članovima tima.

Osnovni preduvjet pružanja kvalitetne zdravstvene njege jest stalna edukacija medicinskih sestara i propitivanje problema iz sestrinske prakse te zagovaranje prava i pomoć bolesniku. Pretraživanje recentnih rezultata pojedinih znanstvenih studija često je neizostavno u kreiranju profesionalnog znanja i stavova. Medicinska sestra skrbi za bolesnike s KML-om od samoga početka.

U dogovoru sa liječnikom hematologom dogovara se raspored pregleda bolesnika te ih se obavještava o mjestu dolaska i potrebnoj dokumentaciji. Za prvi pregled važno je da bolesnik dobije potrebne administrativne upute. Prilikom dolaska bolesnika važna je fizička i psihička priprema. Ukratko se bolesniku objasni što će uslijediti od intervencija te na što je potrebno obratiti veću pažnju. Medicinska sestra je profesionalac s kojim su bolesnici u stalnom kontaktu i ona s njima provodi najviše vremena, te je kompetentna da primijeti i upozori druge članove tima na promjene u stanju bolesnika.

Kod pacijenata oboljenih od KML jedna od najbitnijih stavki je upravo praćenje i poticanje njihove suradljivosti. Pravovremeno odazivanje na kontrolne preglede, redovito podizanje mjesečne doze terapije, svakodnevno uzimanje lijekova te pristanak na dijagnostičke pretrage glavne su odrednice suradljivosti. Tablica 3 prikazuje učestalost uzimanja krvi za pretrage.

Tablica 3. Praćenje bolesnika

	Hematološki odgovor	Citogenetski odgovor (CyR)	Molekularni odgovor (MR)
Analiza	Kompletna krvna slika	Klasična citogenetika  FISH (samo prije terapije)	RT - PCR
Učestalost praćenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kod postavljanja dijagnoze</li> <li>- svaka 2 tjedna dok se ne postigne i potvrdi potpuni hematološki odgovor</li> <li>- svaka 3 mjeseca</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kod postavljanja dijagnoze</li> <li>- 3 mjeseca nakon početka terapije</li> <li>- 6 mjeseci nakon početka terapije</li> <li>- svakih 6 mjeseci dok se ne postigne i potvrdi potpuni citogenetski odgovor</li> <li>- svakih 12 mjeseci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kod postavljanja dijagnoze</li> <li>- svaka 3 mjeseca dok se ne postigne i potvrdi značajan molekularni odgovor</li> <li>- svakih 6 mjeseci</li> </ul>

Prilikom samog ulaska bolesnika u ordinaciju liječnika dolazi do stanja kada velik broj pacijenata zaboravi pitati liječnika sva pitanja u vezi svojih nedoumica. Ponekad se bolesnici u nedostatku određenog znanja o svojoj bolesti osjećaju posramljeno te ih taj sram sprječava da liječniku postave pitanja. Obzirom da je komunikacija s medicinskim sestrama učestalija radi češćih razgovora i dogovora o kontrolnim pregledima i terapiji ista ta pitanja postavljaju njima te sestra na neki način predstavlja poveznicu između liječnika i bolesnika.

Nakon uspostavljenе dijagnoze i usuglašenog načina liječenja bolesnik iz hematološke ambulate dolazi do medicinske sestre čija je zadaća daljnja edukacija bolesnika o načinu uzimanja i podizanja propisane terapije.

Bolesnici ostvaruju pravo na lijek po odobrenju bolničkog povjerenstva za lijekove koje čine relevantni stručnjaci iz područja farmakologije, interne medicine, kirurgije, farmacije i itd. Po odobrenju povjerenstava lijek se podiže u bolnici, najčešće putem hematološke ambulante. Ovisno o dozi lijeka i broju tableta u pakovanju bolesnici imaju pravo na 10, 12 ili 13 pakovanja lijeka kroz godinu dana.

Svakog bolesnika potrebno je obavijestiti o količini lijeka koji mogu dobiti za određeno vremensko razdoblje te vrijeme i način preuzimanja. Bolesniku se savjetuje da uvijek unaprijed izračuna do kojega datuma u mjesecu ima lijeka te unaprijed isplanira i organizira podizanje novog pakovanja. Posebno je važno bolesnicima napomenuti kako se podizanje lijeka vrši isključivo radnim danima te da ukoliko imaju lijeka dostatno do vikenda organiziraju dolazak ranije u tekućem tjednu. U liječenju KML važna stavka je uzimanje TKI u točno propisanoj dozi i uvijek u isto vrijeme kako bi se održala zadovoljavajuća koncentracija lijeka u krvi. Vođenjem adekvatne evidencije o preuzimanju lijeka sestra može na indirektan način dobiti okviran uvid u bolesnikovu suradljivost te na vrijeme obavijestiti nadležnog liječnika u slučajevima odstupanja.

Razlike u TKI najčešće su u dozi lijeka te načinu uzimanja. Sestra mora svakog bolesnika educirati na koji način i u koje vrijeme uzima propisanu terapiju. Imatinib se uzima uvijek u isto vrijeme u danu, u razmaku od 24 sata, uz obrok i veliku čašu vode kako bi se umanjio rizik nastanka gastrointestinalnih poteškoća.

Nilotinib se uzima dva puta dnevno u razmaku od 12 sati. Bolesniku treba objasniti kako se nilotinib ne smije uzimati sa hranom te da je pravilo kojega se moraju pridržavati da 2 sata prije uzimanja lijeka i najmanje 1 sat nakon lijeka ne smiju uzimati hranu na usta. Ukoliko bolesnik nije u mogućnosti progutati kapsulu sadržaj iste može pomiješati sa čajnom žličicom pirea od jabuke te ga tako pripremljenog odmah uzeti.

Dasatinib se uzima jednom dnevno u točno određeno vrijeme. Tablete se ne smiju drobiti niti rezati već se moraju cijele progutati neovisno o unosu hrane i tekućine.

Kod svih TKI potrebno je naglasiti bolesniku da izbjegava konzumaciju grejpa i egzotičnog voća koji djeluju na način da zadržavaju koncentraciju djelatne tvari u krvi duže od potrebnog.

Sestra će upozoriti bolesnika da postoji mogućnost razvoja određenih nuspojava te da sve promjene koje u početku osjeća bilježi na papir kako bi ih mogao prikazati prilikom dolaska u hematološku ambulantu. Osim blagih nuspojava poput lagane mučnine ili grčeva u nogama mora upozoriti bolesnika na nužnost javljanja nadležnom liječniku hematologu ukoliko se pojave sitna točkasta krvarenja ili modrice, promjene u izgledu poput bljedila, te na potrebu javljanja u hitnu službu u slučaju općeg lošeg stanja, visoke temperature ili snažanog osjećaja mučnine popraćenog s gastrointestinalnim poteškoćama.

Osim edukacije pacijenata o načinima uzimanja lijeka i mogućim nuspojavama potrebno ih je educirati i o važnosti praćenja tijeka bolesti te samog djelovanja terapije. U svrhu praćenja bolesti sestra bolesniku postupkom venepunkcije po točno određenoj shemi (tablica 3) i po uputama liječnika uzima krvne uzorke. Valjanost krvnih uzoraka ovisi o načinu vađenja, skladištenju te transportu istih.

Uzorak krvi uzima se od bolesnika u četiri EDTA epruvete zapremnine 7 mililitara, nakon vađenja uzorci se lagano promiješaju kako bi došlo do spajanja konzervansa iz epruvete i krvnog seruma. Epruvete se nakon toga u odgovarajućoj posudi sa ledom transportiraju u molekularni laboratorij. Ukoliko bolesnik nije u mogućnosti krv vaditi u laboratoriju bolnice koja ima mogućnost izrade PCR-a, uzorci se mogu u roku od 24 sata dopremiti u laboratorij uz napomenu o pravilnom uzorkovanju, pohrani na led te transportu u odgovarajućim uvjetima.

Nekoliko je važnih elemenata sestrinske skrbi u radu s bolesnikom s KML-om:

Neupućenost bolesnika – cilj sestrinskog djelovanja je objasniti bolesniku stanje bolesti, važnost uzimanja lijekova i ukupnog tretmana te dati preporuke za svakodnevni život. Pri tome je potrebno da sestra prepozna barijere bolesnikovih sposobnosti te razinu dosadašnjih znanja, razvije suradnju i povjerenje, utvrdi da li bolesnik razumije učestalu medicinsku terminologiju, osigura materijale s uputama te uključi obitelj u snažniju podršku oboljelom članu. Potrebno je upozoriti na sve resurse u zajednici koje bolesnik može koristiti, a nije ih svjestan.

Suradljivost – potrebno je obratiti pažnju na čimbenike koji pojačavaju dobru suradljivost bolesnika. To su motivacija, uvjerenje o mogućnosti kontrole svojega stanja, kvalitetne preporuke i dostupnost resursa. Partnerstvo između bolesnika i zdravstvenog osoblja treba držati na visokoj razini.

S obzirom na to da se paternalistički model u zdravstvenoj skrbi sve više napušta, medicinska sestra nastoji aktivno uključiti bolesnika u donošenje odluka vezanih uz njegovo stanje, te su ponekada potrebni kompromisi. Dobru suradnju, nakon što je u početku uspostavljena treba i dalje kontinuirano pratiti, jer bolesnik može biti u opasnosti da izgubi volju za suradljivost. Stoga mu je bitno opisati prednosti suradnje i pridržavanja zdravstvenih preporuka. Važno je dopustiti bolesniku da ispriča što ga muči, kako bi se skrb eventualno mogla prilagoditi prioritetima. Uvijek je potrebno pristupati bolesniku s poštovanjem. Način na koji osoblje tretira bolesnika ima velik odjek na pridržavanje uputa.

Unaprjeđenje komunikacije – brižna komunikacija ima veliki značaj u odnosu medicinske sestre i bolesnika i nužna je u osiguranju kliničkih psiholoških i socijalnih potreba. Individualiziran pristup bolesniku je temelj za postizanje dobre komunikacije, a najvažnije je aktivno slušanje. Bolesnici često imaju osjećaj da je odnos osoblja prema njima površan, što ne čudi s obzirom na veliki broj zaduženja, brojnih poslova i manjka osoblja.

Bolesniku je potrebno odvojiti vrijeme unutar kojega će se profesionalac brinuti samo o njemu i njegovim potrebama, u kojima ne će biti moguće javljanje na mobitel, rješavanje problema drugih pacijenata, suvišno čekanje na pregled te paralelno obavljanje više poslova. Medicinska sestra je pred izazovom individualnog pristupa bolesniku za što mora naći vremena.

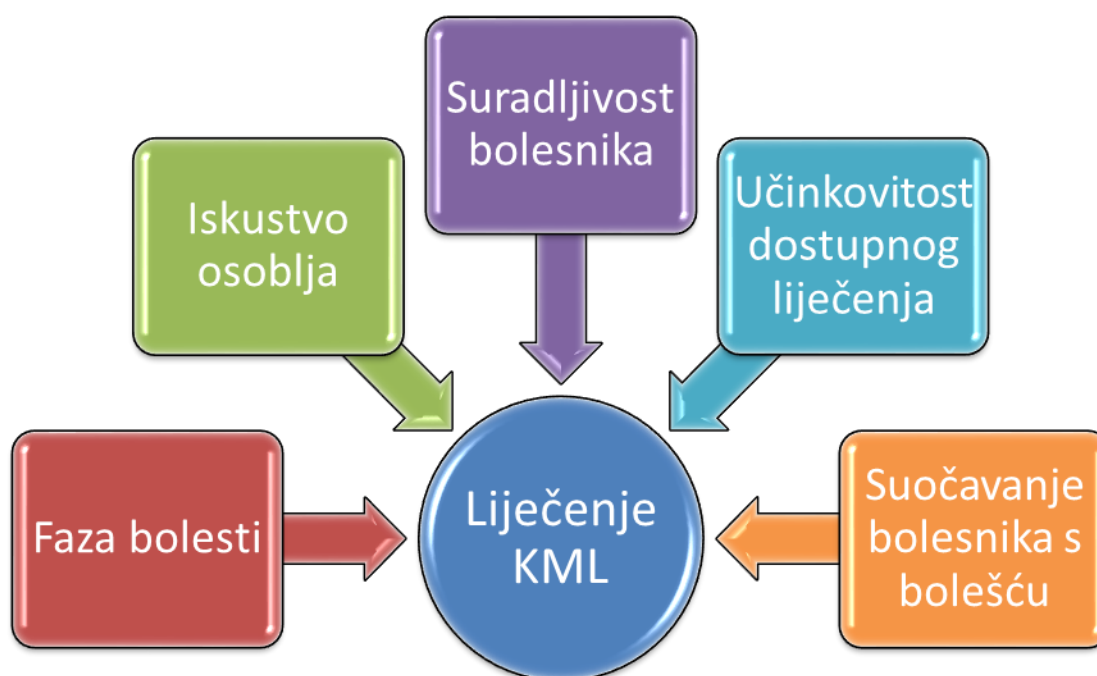
Obitelj, odnosno skrbnici bolesnika s KML-om, također zauzimaju mjesto u sestrinskim intervencijama, bez obzira radi li se o oboljelima koji su još djeca, ili odrasli bolesnici koji teško funkcioniraju bez bliske osobe. Ukoliko se primijete poteškoće važno je unaprijediti odnose između članova obitelji. Također je važno prepoznati znakove iscrpljenosti kod članova obitelji te modele koji su izvor podrške. Bolesnike je potrebno uključiti u „suport“-grupe, a važne su im i sve informacije o resursima na koje imaju prava.

Na kraju, medicinska sestra u svojem radu u multidisciplinarnom timu posebnu pažnju posvećuje drugim članovima profesionalnog tima. To se posebno odnosi na protok informacija, usklađivanje prioriteta te davanje prijedloga i uključivanje drugih u određene situacije koje sestra ne može samostalno tretirati. Izlaganje vlastitog viđenja problema iz sestrinske perspektive prilika je da se druge upozna s poteškoćama koje se javljaju, a najveći značaj u tome ima redovito sudjelovanje na stručnim sastancima za članove tima.

Pojačana skrb za bolesnike s KML u obliku multidisciplinarnog pristupa predstavlja svojevrstan napredak medicine i suvremeni profesionalni izazov za sve uključene u taj proces. Medicinska sestra kao bitan čimbenik multidisciplinarnog tima ima posebno značajnu odgovornost jer je u kontinuiranoj skrbi stalno uz bolesnika i prva uočava sve komplikacije koje mogu pratiti ovako kompleksno stanje. Stoga je važno odgovoriti na ove profesionalne izazove stalnom edukacijom i usvajanjem novih vještina kako bi kvaliteta ukupne skrbi bila u skladu s tehničkim dostignućima primijenjenim u suvremenom zdravstvu.

Budući da je kronična mijeloična leukemija zloćudna bolest koja se danas uglavnom uspješno liječi uz kontinuirano i redovito uzimanje terapije, važnost sestrinskih intervencija u prvom planu je na edukaciji bolesnika i poticanju suradljivosti.

Adherencija, odnosno suradljivost bolesnika vrlo je značajna u liječenju KML-a. Zapravo, osim faze bolesti, iskustava djelatnika, dostupnosti liječenja i suočavanja, liječenje KML-a ovisi o suradljivosti (shema 1).



Shema 1. Činitelji uspješnog liječenja KML-a

Suradljivost je medicinski pojam koji se odnosi na bolesnikovo pravilno praćenje liječničkih savjeta. Stupanj je to u kojem bolesnik slijedi propisani režim usuglašen sa zdravstvenim djelatnikom. Režim uključuje lijekove, prehranu i fizičku aktivnost. Suradljiv bolesnik uzima odgovarajuće lijekove, u točnim dozama, u odgovarajuće vrijeme, tijekom vremena.

Suradljivost je dinamičan proces, i postoje trenuci u kojima bolesnik može iz suradljivosti prijeći u nesuradljivost. Vrlo je važno na vrijeme uočiti kada bolesnik postaje nesuradljiv. S obzirom na to da se loša suradljivost ne očituje odmah fizičkim simptomima niti pogoršanjem bolesti, velika je odgovornost medicinske sestre u procjeni suradljivosti. Važno je znati činjenicu i s njom upoznati bolesnike da je u suradljivih bolesnika tri puta veća vjerojatnost dobrih ishoda terapije u usporedbi s nesuradljivim bolesnicima.

Unatoč svim spoznajama o suradljivosti bolesnika i mogućnostima kako ju poboljšati brojna istraživanja pokazuju loše rezultate suradljivosti. Upravo je jedna takva velika studija ispitivala suradljivost bolesnika s KML-om na liječenju imatinibom. Ispitivanje je uključilo ukupno 202 bolesnika u 34 centra u Belgiji, od kojih se 168 moglo ocijeniti. Rezultati su pokazali da se jedna trećina bolesnika smatrala nesuradljivima. Samo 14,2% bolesnika imalo je savršenu suradljivost od 100% uzetog propisanog imatiniba. U prosjeku, bolesnici sa suboptimalnim odgovorom imali su značajno više postotke neredovitog uzimanja imatiniba 23,2%, naspram 7,3 % za bolesnike s optimalnim odgovorom.

Temeljem ove studije moglo se zaključiti da je nesuradljivost više prisutna nego što to vjeruju bolesnici, liječnici i članovi obitelji te se stoga treba rutinski ocjenjivati. Nesuradljivost je povezana sa slabijim odgovorom na imatinib. Upravo stoga je važno pratiti odgovor bolesnika, a novija rješenja pojavljuju se u obliku farmaceutskih rješenja. Noviji lijek koji je po strukturi sličan imatinibu je nilotinib. Osmišljen je kako bi postigao bolju sukladnost s vezivnim mjestom. Pokazalo se da je 10 do 50 puta snažniji od imatiniba u inhibiranju BCR-ABL-a u in vitro ispitivanjima.

Nilotinib predstavlja novi standard a u Hrvatskoj je dostupan u 2. liniji liječenja nakon gubitka odgovora odnosno intolerancije na prethodno liječenje. Stoga je vrlo važno upoznati bolesnike s tom mogućnošću te preduhitriti potencijalno lošu suradljivost.

Nekoliko je ključnih stvari u radu s oboljelima od KML-a. Potrebno im je pomoći da razumiju važnost suradljivosti tijekom liječenja i to predstavlja vrlo važnu ulogu medicinske sestre. Ubrzo nakon dijagnoze potrebno je odvojiti vrijeme te pomoći bolesnicima da bi shvatili KML i posljedice neuzimanja lijeka.

Grafička ilustracija dva gena koja pucaju i zamjenjuju mjesta te predstavljanje lijeka kao svojevrsnu prepreku koja će onemogućiti spajanje i nastajanje maligne stanice uvelike može pomoći bolesnicima u vizualnom shvaćanju KML i važnosti uzimanja TKI.

Izbjegavanje uzimanja terapije može biti izraženije kod bolesnika sa razvijenim nuspojavama. Motivacija članova obitelji može uvelike pomoći da se na vrijeme uoči i potencijalno spriječi nesuradljivost samog bolesnika. Na taj način može se na vrijeme prepoznati izostanak odgovora ili smanjeni odgovor na terapiju radi nepridržavanja adekvatnih uputa te izbjeći zaključak da je bolesnik otporan što neizbježno vodi prema drugim linijama liječenja. Prekid terapije TKI djeluje zastrašujuće na bolesnike koji se osjećaju unutar sigurne zone dok uzimaju terapiju.



## 5. Zaključci

---

Detaljnijim uvidom u literaturu jasnije je da je skupina pacijenata koja postiže duboku molekularnu remisiju koja je uvijet prestanka liječenja vrlo heterogena. Premda su rezultati studija različiti oni pokazuju da je kod određenog dijela pacijenata prekid terapije siguran i dovodi do bolje kvalitete života nakon što se prestane uzimati terapija. Ipak, nije zanemariv udio bolesnika koji ulaze u relaps i ponovno prolaze kroz uključivanje imatiniba u svoje liječenje. Preporučljivo je prekidanje terapije samo u kliničkim ispitivanjima koje podrazumijeva praćenje molekularnog odgovora te brižni odabir pacijenata s obzirom na kriterije. Prekidanje imatiniba u ovoj pretpostavci daje obećavajuće rezultate za preživljavanje bez relapsa, što povećava mogućnost da se barem kod nekih bolesnika KML može izliječiti inhibitorima tirozin kinaze.

Ključna je uloga medicinske sestre u skrbi za bolesnike od KML-a općenito, a posebice kod bolesnika kojima se ukida terapija. Ova faza skrbi zahtijeva od medicinske sestre poznavanje pozadine problema i moguće reakcije kako bi briga za bolesnike bila profesionalnija i usmjerena osobito na one kojima je potrebno ponovno uključivanje imatiniba u liječenje KML-a.

## 6. Literatura

---

1. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, et al. (2009) *International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) Treated with Imatinib*. Blood. 2009;114:1126.
2. DiMatteo MR et al. (2002) *Medical Care*, 40:794-811.
3. Etienne G et al. (2015) *Long-Term Follow-up of the French I Stop Imatinib Study (STIM1) in Chronic Myeloid Leukemia Patients*. Blood. 126:345
4. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M, Fava C. et al. (2011) *Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib*. J Natl Cancer Inst. 103:553–561.
5. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. (2013) *Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis*. Leukemia. 27:1310–1315
6. HZJZ (2014) *Incidencija raka u Hrvatskoj*. Registar za rak. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten 2014;39.  
Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2014\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2014_final.pdf)
7. Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. (2015) *Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV*. Leukemia. 29:1123–1132.

8. L. Campiotti et al. (2017) *Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis*. European Journal of Cancer 77 48e56
9. Labar B (2011) *Podjela zloćudnih tumora krvotvornog sustava*. Medicus 10:163.
10. Legros L (2017) *Second Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation Attempt in Patients With Chronic Myeloid Leukemia*. Cancer.
11. Mahon FX, et al. (2010). *Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial*. Lancet Oncol. 11(11):1029-35.
12. Mahon FX et al. (2013) *Preliminary Report Of The STIM2 Study: A Multicenter Stop Imatinib Trial For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia De Novo Patients On Imatinib*. Blood. ASH Annual Meeting, Abstract 654
13. Moslehi JJ, Deininger M. (2015) *Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia*. J Clin Oncol.33:4210–4218
14. National Comprehensive Cancer Network (2015) *Chronic myelogenous leukemia*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology;
15. Noens L et al.(2009) *ADAGIO study*. Blood. 113:401-541.
16. O'Brien SG et al. (2003) *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med.348:994–1004.

17. Patel AB, Wilds BW, Deininger MW (2017) *Treating the chronic-phase chronic myeloid leukemia patient: which TKI, when to switch and when to stop?* Expert Rev Hematol. 10(7):659-674.
18. Planinc-Peraica A, Mandac Rogulj I (2012) *Kronična mijeloična leukemija*. Medix 18:212-218.
19. Radić Antolić M, Zadro R, Sertić D, Labar B (2009) *Praćenje odgovora bolesnika oboljelih od kronične mijeloične leukemije na liječenje inhibitorima tirozin-kinaze kvantitativnom lančanom reakcijom polimeraze u stvarnom vremenu*. Biochemia Medica 19(1):63-72.
20. Ross DM (2013) *Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study*. Blood 122:515–522
21. Rousselot P et al. (2014) *Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease*. J Clin Oncol. 10;32(5):424-30.
22. Saußebe S et al. (2016): *"The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia"*. Leukemia 30, 1638–1647.
23. Takahashi N (2012) *Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia*. Haematologica 97:903–906

## **Životopis**

Rođena sam 15. srpnja 1982. godine u Zagrebu. Školu za medicinske sestre Mlinarska u Zagrebu završila sam 2000. godine te nastavila obrazovanje na studiju sestrinstva Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu koji sam završila 2005. godine. Diplomski stručni studij Menadžmenta u sestrinstvu Zdravstvenog veleučilišta završila sam 2015. godine.

Državni stručni ispit za medicinsku sestru položila sam nakon obavljenog pripravničkog staža na Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb gdje sam radila na Zavodu za hematologiju od 2003.-2016. godine.

Od 2016. godine radim u Školi za medicinske sestre Vrapče kao nastavnik zdravstvene njege i strukovnih predmeta.